

Marlenne Perales García, Ivette Lozano M. y Angélica López Rodríguez



Los colores de la vida

La acromatopsia es un padecimiento visual en personas que no pueden discriminar entre colores, o sólo aprecian algunas gamas de colores. Dado que aproximadamente 75% de las mutaciones relacionadas con esta anomalía se localizan en los genes que codifican para los canales iónicos dependientes de nucleótidos cíclicos (canales CNG), este artículo describe a la acromatopsia como una canalopatía.

Los colores son fundamentales para que podamos apreciar el mundo que nos rodea. El azul del cielo o el rojo de una manzana son colores característicos que identificamos al instante; pero lo interesante es preguntarse ¿cómo es que los percibimos todos?



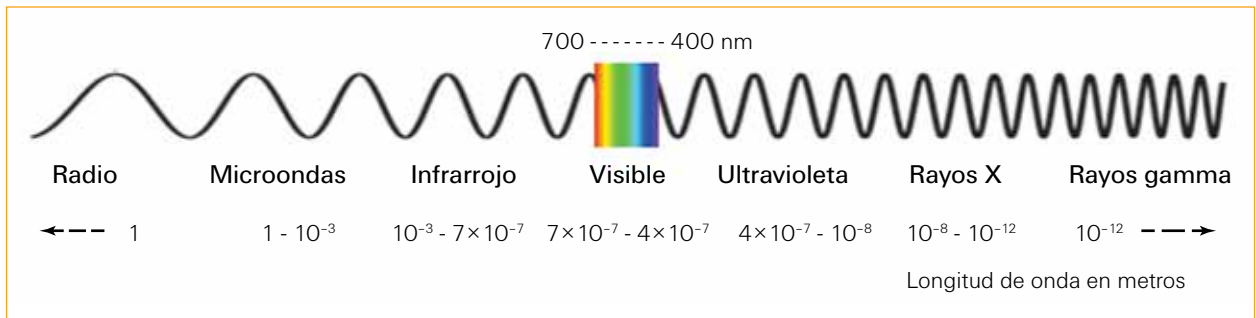


Figura 1. El espectro electromagnético comprende todos los tipos de radiación electromagnética. Las regiones del espectro visible se miden en nanómetros (1 nm = 10⁻⁹ metros).

Percepción del color

Para visualizar los objetos, se necesitan dos elementos fundamentales: el ojo y la luz. En el siglo V a. C. el filósofo griego Empédocles trataba de explicar el proceso de la visión y afirmó que la diosa Afrodita formó el ojo humano con los cuatro elementos (tierra, aire, fuego y agua) y luego encendió una llama dentro del ojo que al brillar hacía posible la visión. En la actualidad, se ha explicado que ésta se debe a la incidencia en la retina de un haz luminoso.

Según los fundamentos de la **óptica**, la luz es una oscilación electromagnética que se propaga en el vacío o en un medio transparente y puede ser percibida a través de nuestro sentido de la vista. No obstante, la luz visible es sólo una pequeña parte del amplio conjunto de ondas que pueden ser emitidas o absorbidas por los objetos, y que integran el espectro electromagnético (véase la Figura 1). La parte visible del espectro se compone de tres principales gamas de colores (azul, verde y rojo) y la mezcla de éstos forma los colores que vemos en el arcoíris.

Los ojos poseen dos elementos transparentes: la córnea y el cristalino, los cuales dejan pasar la luz hacia la capa interna del ojo llamada retina, que se encuentra en la parte posterior. La retina es una estructura muy compleja, formada por diversos tipos de células interconectadas, donde las únicas que procesan la luz son las células fotorreceptoras, llamadas conos y bastones. Éstas son responsables de detectar la intensidad de la luz y definir el color. Entonces, la retina procesa la información recibida por las células fotorreceptoras y la envía en forma de señal eléctrica a través del nervio óptico a la parte

trasera del cerebro (lóbulo occipital), donde en conjunto con otro tipo de células cerebrales convierte la información en un impulso nervioso, que percibimos como figuras. Básicamente, la retina procesa una señal luminosa, luego el cerebro decide qué es la imagen (véase la Figura 2).

La percepción del color inicia al estimular las células en la retina llamadas conos. La visión cromática depende, entre otros factores, de la complejidad del sistema visual que se haya desarrollado durante la evolución. El número de pigmentos visuales y la capacidad de los conos de percibir determinadas

Óptica
Rama de la física que estudia la naturaleza de la luz, sus características y manifestaciones; por ejemplo, su interacción con la materia y la formación de las imágenes.

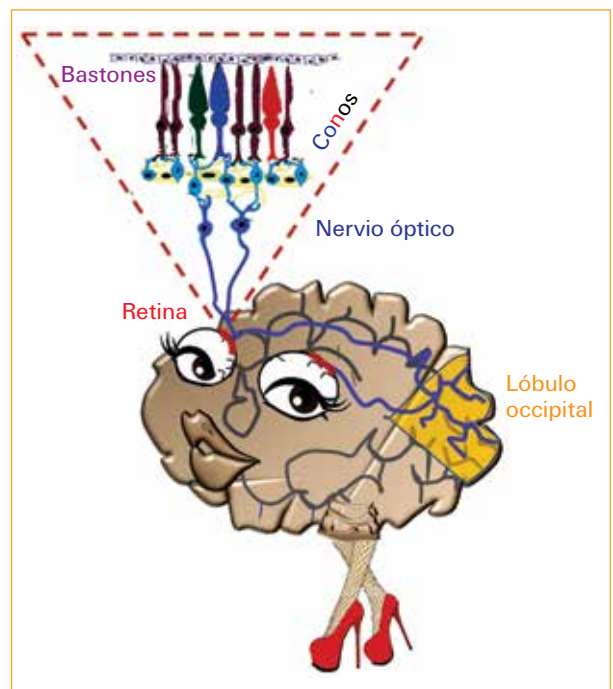


Figura 2. Fisiología básica de la retina. El conjunto de células neuronales incluye las células fotorreceptoras, conectadas por el nervio óptico a la parte posterior del cerebro (lóbulo occipital).

longitudes de onda varía según la especie. Como consecuencia, no todos los animales vemos de la misma forma. La visión se clasifica como monocromática (en mapaches y salamandras), dicromática (en la mayoría de los animales), tricromática (en los primates, incluido el humano) y tetracromática (en aves, reptiles y peces). La vista de algunos animales abarca longitudes de onda que sobrepasan ligeramente el espectro visible por los seres humanos, pero se encuentra dentro de los límites generales; por ejemplo, las abejas son sensibles a la luz ultravioleta, que no es percibida por el ojo humano.

La visión en los humanos es tricromática debido a que poseemos tres tipos de conos, sensibles al espectro de luz visible correspondiente a los colores azul, verde y rojo. La incidencia en la retina de un haz luminoso de una cierta longitud de onda determina qué tipo de cono ha de estimularse. Los conos se denominan según la longitud de onda que los activa: L, M y S (del inglés: *long*, *medium* y *short*) para la percepción de los colores azul, verde y rojo, respectivamente. Después, el cerebro combina la información de cada fotorreceptor y genera los colores intermedios al estimular diferentes conos de manera simultánea.

Por otra parte, las células fotorreceptoras llamadas bastones pueden funcionar en condiciones de poca luz. Por lo general se localizan en la parte

exterior de la retina y se utilizan para la visión periférica. Hay un solo tipo de bastones, los cuales son más sensibles a la luz que los conos y son casi enteramente responsables de la visión nocturna. Los bastones no discriminan entre las diferentes longitudes de onda de la luz percibida; por lo tanto, los colores son mucho menos evidentes en la oscuridad (véase la Figura 3).

■ La fototransducción

■ El proceso de capturar una señal luminosa y convertirla en una respuesta fisiológica se conoce como fototransducción. La luz es detectada en el ojo por una proteína llamada rodopsina, que se encuentra en la membrana de las células llamadas bastones. La rodopsina está formada por dos partes: una proteína llamada opsina y un pigmento derivado de la vitamina A, conocido como 11-cis-retinal. Este pigmento permite la absorción de la luz al inducir un cambio en su estructura, que a su vez afecta la forma de la proteína rodopsina (cambiando a todo-trans-retinal).

El cambio conformacional inducido es el primer paso para que se genere una amplia cascada de señales fisiológicas en las que intervienen diversas proteínas. De esta manera, la rodopsina modificada después interactúa con la proteína transducina, la cual pertenece a un grupo de proteínas llamadas

◀ Longitud de onda

Distancia entre dos picos que forman una onda. Por lo regular, se mide en metros o sus submúltiplos.



Figura 3. Percepción de los colores en condiciones de luz y de oscuridad. Cuando hay luz, los conos se activan al percibir una determinada longitud de onda que permite definir la gama de colores; en la oscuridad, los bastones se activan y perciben imágenes sin color.



proteínas G, que se activan al unirse con una molécula llamada guanosín trifosfato (GTP). En general, las proteínas G están formadas por tres partes, denominadas subunidades alfa (α), beta (β) y gamma (γ).

Cuando la transducina se une a GTP, se disocia en dos complejos, la subunidad α unida a GTP (α GTP) y el complejo formado por las subunidades β y γ . Luego, la subunidad α GTP de la transducina interactúa con la fosfodiesterasa, una proteína que modifica a la molécula derivada del GTP, conocida como guanosín monofosfato cíclico (GMPc). Lo anterior induce la producción de la forma no cíclica de esta molécula (guanosín monofosfato, GMP), que estimula de manera indirecta la producción de GTP para favorecer la amplificación de las cascadas de señales fisiológicas.

De manera particular, en condiciones de oscuridad o poca luz, la proteína denominada guanilato ciclasa se activa y convierte el GMP en GMPc. Cuando el GMPc se une a ciertas proteínas localizadas en la membrana de las células fotorreceptoras, llamadas canales iónicos dependientes de nucleótidos cíclicos (canales CNG, por sus siglas en inglés), estos canales permiten el paso de iones con cargas positivas (como el calcio o el sodio) hacia el interior de las células, de manera que el flujo de iones también fa-

vorece la amplificación de señales al activar o estimular otras proteínas (véase la Figura 4).

La acromatopsia

La complejidad de los fotorreceptores, sus regiones altamente especializadas, el gran número de proteínas que intervienen en el correcto funcionamiento de las cascadas de la visión, además del alto consumo de energía, predisponen la generación de patologías. Éstas pueden ser provocadas por alteraciones genéticas –conocidas como mutaciones– o por otras causas, como daños físicos o psicológicos. Algunas de estas patologías provocan alteraciones visuales que pueden ser simples o severas, entre ellas la ceguera.

En ciertas ocasiones las personas desarrollan una anomalía denominada acromatopsia, que es un trastorno **autosómico-recesivo** también conocido como ceguera al color. En la mayoría de los casos este trastorno es parcial (acromatopsia incompleta) y comúnmente se le conoce como daltonismo, nombre que refiere al científico británico John Dalton, quien la padeció y estudió (véase Recuadro 1).

La forma más frecuente de acromatopsia es la falla en la discriminación de los colores verde y rojo; sin embargo, también existen casos de acromatopsia

Autosómico-recesivo

Patrón de herencia clásico. Debido a que la información genética viene en dos copias (una del padre y otra de la madre), un individuo debe recibirla de ambos padres para que se exprese la enfermedad.

Nucleótidos cíclicos

Formados químicamente por una base nitrogenada (guanina en GTP o GMP), un azúcar y un grupo fosfato. Un enlace entre los dos últimos genera una estructura cíclica que facilita su función como "segundos mensajeros", los cuales transmiten las señales de muchos "primeros mensajeros" (como hormonas y neurotransmisores) a sus distintos destinos fisiológicos.

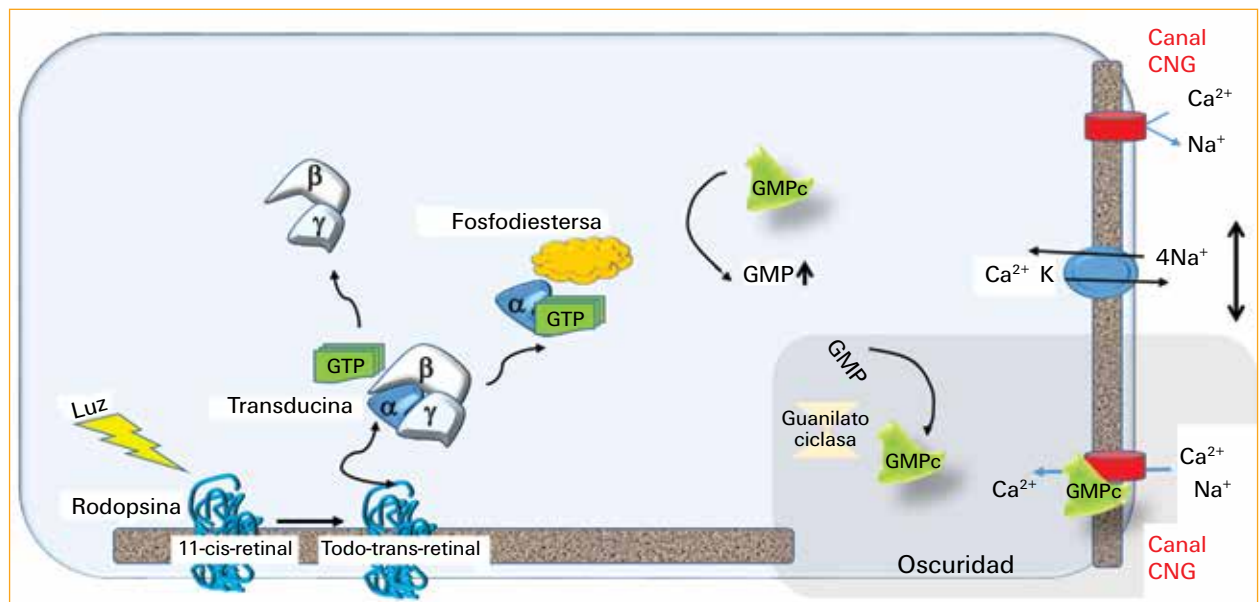


Figura 4. En el proceso de fototransducción la información captada por las células fotorreceptoras se convierte en una señal eléctrica que luego es enviada al cerebro, donde se procesa la imagen.

completa. La incidencia de este padecimiento es de 1 de cada 30000 a 40000 personas. Por lo regular, la acromatopsia viene acompañada de nistagmo (ojos bizcos) e hipersensibilidad a la luz intensa (fotofobia).

En 1997 el neurólogo inglés Oliver Sacks publicó el libro *La isla de los ciegos al color*, donde narra su experiencia cuando visitó una pequeña isla de Micronesia llamada Pingelap. La vida nocturna de los pobladores de esta isla es muy activa, pues debido a que presentan acromatopsia y fotofobia, aprovechan la oscuridad para pescar y hacer sus actividades cotidianas. Cuenta la leyenda que en 1775 el tifón Liengkieki barrió la isla y provocó la muerte de 90% de la población. Aparentemente, todos los afectados hoy día tienen como ancestro común a Nahnmwariki Mwanenised (el gobernante de esa época), quien era **portador** de acromatopsia completa. En la actualidad por lo menos 10% de la población padece acromatopsia, acompañada de nistagmo y fotofobia, mientras que alrededor de 30% son portadores; esto muestra que tal padecimiento es hereditario.

Se sabe que a nivel mundial aproximadamente 25% de la población posee defectos en la visión, ya sean leves o severos. En el caso de México, según datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía del año 2015, la discapacidad visual fue la segunda limitación más frecuente, presente en 26% de la población (la discapacidad motriz ocupa el primer lugar, con 45.3%). En el caso de la acromatopsia incompleta, no existe una cifra estadística que indique su prevalencia en el país. En 1989 Cerda-Flores y cols. sugerían que este padecimiento afectaba aproximadamente a 4% de la población masculina.

■ Las causas genéticas de la acromatopsia

■ Tanto los conos como los bastones contienen fotopigmentos visuales llamados opsinas (como la rodopsina). Los genes que codifican para estas proteínas, presentes en los conos L y M, se encuentran en el cromosoma sexual X. Debido a que las mujeres tienen un par de cromosomas X (XX), pueden tener la mutación del gen del cromosoma sin expresar; mientras que los hombres poseen un par XY, y tendrían la versión mutada del gen, por lo que en ellos

Recuadro 1. John Dalton (1766-1844)

Fue un físico, químico, matemático y meteorólogo británico. Describió el defecto visual relacionado con la percepción de los colores, que él mismo padecía y ahora lleva su nombre: daltonismo. En la ciencia, son especialmente relevantes su propuesta de modelo atómico y su tabla de pesos relativos de los elementos.



es más probable encontrar defectos en la apreciación de colores en el caso que haya una disfunción de las proteínas opsinas. El gen *OPN1LW*, que codifica para la opsina presente en los conos L, se ha encontrado frecuentemente mutado en pacientes con problemas de acromatopsia; sin embargo, la misma opsina en los conos M presenta pocas variaciones, sin originar un efecto funcional para la percepción de los colores. Lo anterior sugiere que otros factores también favorecen el desarrollo de la acromatopsia.

Diversos estudios que utilizaron la secuenciación génica (**genotipificación**) en pacientes con acromatopsia han revelado mutaciones en varias proteínas asociadas a esta anomalía, y encontraron alrededor de 75% de las mutaciones relacionadas a los canales iónicos CNG. Los canales CNG son activados directamente por la unión de nucleótidos cíclicos como guanosín monofosfato cíclico (GMPc) o adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y desempeñan una función fundamental en la visión, ya que son responsables de mediar la respuesta de las células fotorreceptoras que se encuentran en la retina, al permitir el paso de iones con carga positiva (como el calcio y el sodio) que son capaces de interactuar con diversas proteínas importantes para la propagación del impulso nervioso.

Seis genes controlan la expresión de los canales CNG: cuatro subunidades alfa (α) (*CNGA1*, *CNGA2*, *CNGA3*, *CNGA4*) y dos subunidades beta (β) (*CNGB1*

◀ Portador

Persona que lleva y es capaz de transmitir una mutación genética asociada a una enfermedad, y puede o no mostrar síntomas de la enfermedad.

◀ Genotipificación

Proceso de determinación del genotipo o contenido genómico, específico de un organismo, mediante un procedimiento de laboratorio.



y CNGB3); de éstos sólo el gen CNGA2 se expresa en el cromosoma X, pero a la fecha no se han evidenciado mutaciones en este gen relacionadas a la acromatopsia.

La unión de cuatro subunidades α puede formar canales funcionales; sin embargo, las subunidades β necesitan asociarse a las subunidades α para ser funcionales. Se han reportado alrededor de cien mutaciones en la subunidad CNGB3, mientras que se han encontrado más de 40 mutaciones en la subunidad CNGA3; aunque también se han observado mutaciones relacionadas con defectos visuales en las subunidades CNGA1 y CNGB1 que se expresan preferentemente en los bastones. Las mutaciones en las subunidades CNGA3 y CNGB3 de las proteínas expresadas en los conos son las más frecuentemente relacionadas a los defectos en la apreciación de los colores.

No obstante, resulta interesante saber que los genes que codifican para los canales CNG no se localizan en el cromosoma X. Por lo tanto, al menos

la herencia de esta anomalía a través de los canales CNG no está ligada al sexo.

Los canales iónicos son proteínas que se encuentran en la membrana de las células y constituyen el medio de comunicación con su entorno. Estructuralmente tienen un poro que de manera regulada se abre o se cierra simulando una compuerta que permite el paso de iones (véase la Figura 5). Los iones son partículas con cargas positivas o negativas que inducen el potencial eléctrico responsable de la comunicación intercelular. Son fundamentales en procesos como la contracción muscular, la transmisión del estímulo nervioso y otros de tipo fisiológico. Para el correcto funcionamiento de los cinco sentidos, es necesario el flujo de iones; por lo tanto, cuando los canales iónicos fallan, se producen alteraciones leves o graves del funcionamiento normal de un organismo, conocidas como **canalopatías**.

La acromatopsia puede ser clasificada como una canalopatía debido a que a la fecha se han eviden-

Canalopatía
Patologías relacionadas a desórdenes que alteran las propiedades biofísicas de los canales iónicos.

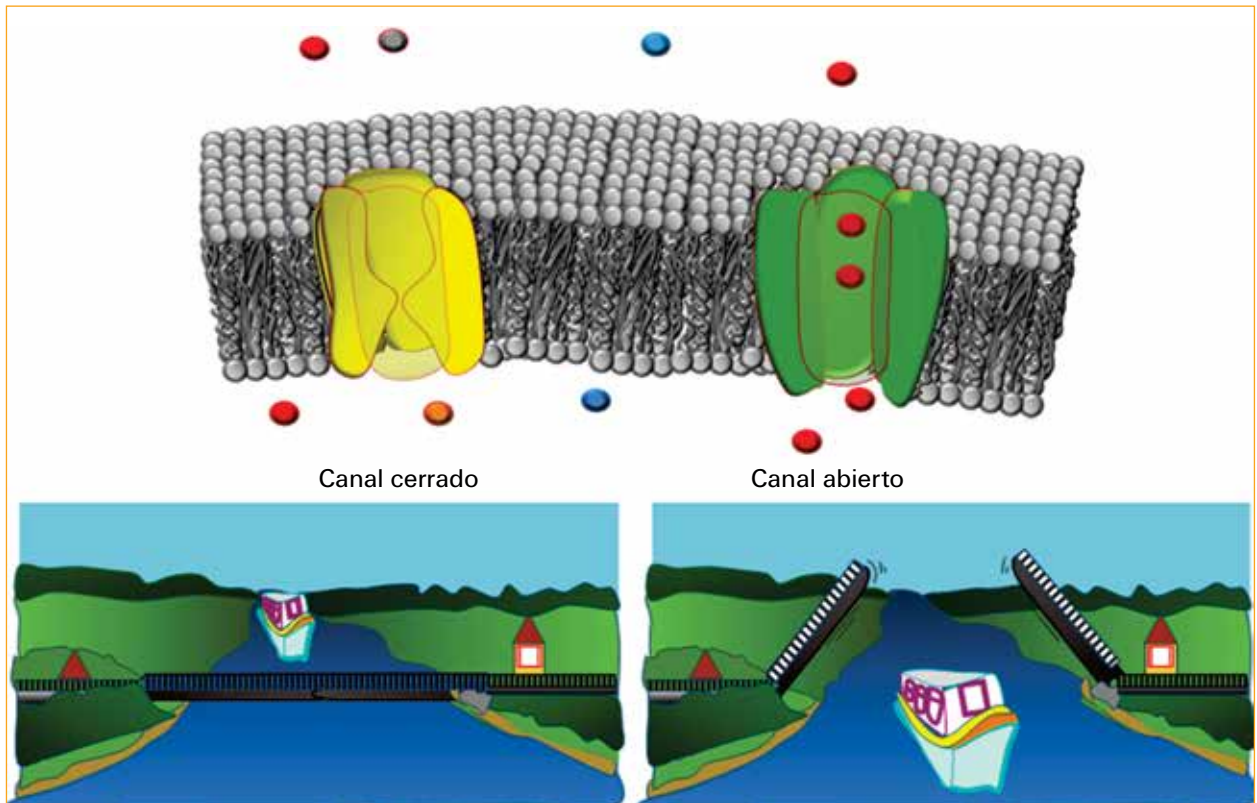


Figura 5. Los canales controlan el flujo de sustancias. Los canales iónicos son proteínas localizadas en la membrana de las células. Funcionan como un puente de acceso regulado para permitir la comunicación entre dos medios.

ciado más de cien mutaciones en los genes que codifican para los canales CNG en pacientes con deficiencias en la apreciación de los colores. Además, existen evidencias experimentales que muestran que la disfunción de estas proteínas interrumpe o modifica la cascada de fototransducción. Con frecuencia, las proteínas mutantes del canal CNG presentan defectos en el plegamiento de la proteína que afectan su estructura, lo que induce la retención intracelular. En algunas ocasiones las proteínas mutantes no pueden llegar a la membrana plasmática donde regularmente cumplirían su función, o llegan muy pocas proteínas, por lo que se desfavorece su función. Se ha demostrado que algunas de las proteínas mutantes retenidas intracelularmente pueden ser funcionales al recuperar su localización; es por esto que diversos grupos de investigación alrededor del mundo se enfocan en la constante búsqueda de moléculas o fármacos que favorezcan el plegamiento correcto de las proteínas.

■ ■ ■ **Conclusión**

■ Tener una deficiencia visual al color (acromatopsia o daltonismo) es una condición que permite apreciar la vida de una manera diferente. Los daltónicos no son diferentes, ven diferente... a veces, sólo en algunas tonalidades.

En la actualidad no existen fármacos para tratar la acromatopsia. Por ser una enfermedad hereditaria, tampoco se puede hacer mucho para evitarla. Sin embargo, al haber evidenciado a las proteínas implicadas en este padecimiento, podemos tener una idea clara de hacia dónde dirigir los estudios de fármacos para desarrollar un tratamiento.

Los canales iónicos son excelentes blancos terapéuticos para la búsqueda de nuevos fármacos, de manera que rescatar la localización de proteínas mutantes y recuperar su función podría ser el primer paso rumbo al desarrollo de una terapia para la acromatopsia y otras enfermedades.

Marlenne Perales García

Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Juárez del Estado de Durango.
mer.pega20@gmail.com

Ivette Lozano M.

Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Juárez del Estado de Durango.
ilivet_ivet_24@hotmail.com

Angélica López Rodríguez

Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Juárez del Estado de Durango.
angelica.lopez@ujed.mx

Lecturas recomendadas

Cerda-Flores, R. M., G. Arriaga-Ríos, J. Muñoz-Campos *et al.* (1989), "Frequency of color blindness and glucose-6-phosphate dehydrogenase enzyme deficiency in non-industrialized populations in the state of Nuevo Leon, Mexico", *Archivos de Investigación Médica*, 21(3):229-234.

Chen, X. T., H. Huang, Y. Chen *et al.* (2015), "Achromatopsia caused by novel missense mutations in the CNGA3 gene", *International Journal of Ophthalmology*, 8(5):910.

Hugues, B., F. Navaroli, M. Torres y C. J. Soto (2008), "La visión cromática en los animales", *Revista Electrónica de Veterinaria*, IX(11):1695-7504. Disponible en: <<http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n111108.html>>. Consultado el 5 de marzo de 2018.

Schön, C., M. Biel y S. Michalakis (2013), "Gene replacement therapy for retinal CNG channelopathies", *Molecular Genetics and Genomics*, 288(10):459-467.

Thiadens, A. A., N. W. Slingerland, S. Roosing *et al.* (2009), "Genetic etiology and clinical consequences of complete and incomplete achromatopsia", *Ophthalmology*, 116(10):1984-1989.